

# Combination of liponic acid and glutamine in food and pharmaceutical products

**Patent number:** DE10151764

**Publication date:** 2003-05-08

**Inventor:** KRAEMER KLAUS (DE); ROTH ERICH (AT)

**Applicant:** BASF AG (DE)

**Classification:**

- **international:** A23L1/30; A23L1/305; A61K31/195; A61K31/385;  
A23L1/30; A23L1/305; A61K31/185; A61K31/385;  
(IPC1-7): A23L1/30; A23L1/305; A61K31/385

- **european:** A23L1/30; A23L1/305A; A61K31/195; A61K31/385

**Application number:** DE20011051764 20011019

**Priority number(s):** DE20011051764 20011019

**Also published as:**



WO03035056 (A1)

EP1439833 (A1)

US2004265357 (A1)

CA2463043 (A1)

[Report a data error here](#)

## Abstract of DE10151764

The invention relates to the use of at least one liponic acid, a physiologically acceptable derivative or salt thereof and at least one glutamine, a physiologically acceptable derivative or salt thereof, as a food adjunct, in functional foods and for therapeutic purposes, namely the treatment of particular disturbances caused by a glutathione deficiency. Means with an appropriate combination of active ingredients and means in the form of commercial packages, with appropriate combination preparations or single preparations for combined use are disclosed.

Data supplied from the [esp@cenet](mailto:esp@cenet) database - Worldwide

**THIS PAGE BLANK (uspto)**



(19) BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

(12) **Offenlegungsschrift**  
(10) **DE 101 51 764 A 1**

(51) Int. Cl. 7:  
**A 23 L 1/30**  
A 23 L 1/305  
A 61 K 31/385

(4)

(21) Aktenzeichen: 101 51 764.5  
(22) Anmeldetag: 19. 10. 2001  
(43) Offenlegungstag: 8. 5. 2003

(71) Anmelder:  
BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE  
(74) Vertreter:  
Reitstötter, Kinzebach & Partner (GbR), 81679  
München

(72) Erfinder:  
Krämer, Klaus, Dr., 76829 Landau, DE; Roth, Erich,  
Prof. Dr., Altenberg, AT

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Kombination von Liponsäure und Glutamin in Lebens- und Arzneimitteln

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung wenigstens einer Liponsäure, eines physiologisch akzeptablen Derivates oder Salzes davon und wenigstens eines Glutamins, eines physiologisch akzeptablen Derivates oder Salzes davon, zur Nahrungsergänzung, in funktionalen Lebensmitteln (functional foods) und zu therapeutischen Zwecken, nämlich insbesondere zur Behandlung bestimmter, mit einer Glutathion-Defizienz einhergehender Störungen. Beschrieben werden auch Mittel mit einer entsprechenden Wirkstoffkombination sowie Mittel in Form von Handelspackungen mit entsprechenden Kombinationspräparaten oder Monopräparaten zur kombinierten Anwendung.

DE 101 51 764 A 1

DE 101 51 764 A 1

## Beschreibung

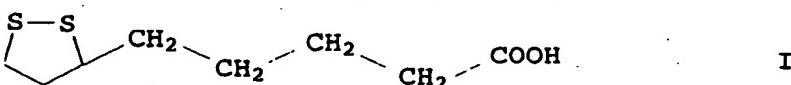
- [0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Liponsäure und Glutamin zur Nahrungsergänzung, in funktionalen Lebensmitteln (functional foods) und zu therapeutischen Zwecken, Mittel mit einer entsprechenden Wirkstoffkombination sowie Mittel in Form von Handelspackungen mit entsprechenden Kombinationspräparaten oder Monopräparaten zur kombinierten Anwendung.
- [0002] Als Coenzym bei der oxidativen Decarboxylierung von  $\alpha$ -Ketosäuren findet man Liponsäure in nahezu jeder Zelle eines Organismus. Antiphlogistische, analgetische und cytoprotektive Eigenschaften wie auch ihre antioxidative Wirkung machen die Liponsäure zu einem interessanten Wirkstoff für Pharmazie, Kosmetik, Ernährungswissenschaft und angrenzende Gebiete (Biothiols in Health and Disease, Herausgeber Packer L. und Cadenas E., Marcel Dekker Inc., New York, Basel, Hongkong; Biwenga GP, et al., Gen Pharmac 29: 3: 315–331; 1997; Packer L, et al., Free Rad Biol Med 19: 2: 227–250; 1995). So wird über verschiedene Studien an diabetischen Patienten berichtet, bei denen die Verabreichung von Liponsäure Wirkung zeigte (z. B. Jacob et al., in Free Radical Biology & Medicine, Vol. 27, Nos. 3/4 (1999) 309–314, und BioFactors 10 (1999) 169–174). Auch berichteten Stoll et al. in Pharmacology Biochemistry and Behavior, Vol. 46, S. 799–805 (1993) und in Ann. NY Acad. Sci., Vol. 717, S. 122–128 (1994), daß Liponsäure das Langzeitgedächtnis alter Mäuse bzw. kognitive Fähigkeiten von Nagern verbessern kann. Han D. et al. in American Journal of Physiology 273: R 1771–1778 (1997) postulieren einen Liponsäure-vermittelten Schutz gegen die Glutamat-induzierte Depletion von intrazellulärem Glutathion und versuchen damit eine mechanistische Erklärung für die in Ischämie-Modellen an Ratten beobachtete neuroprotektive Wirkungen von Liponsäure zu geben. Bei experimentell hervorgerufener zerebralen Ischämie bewirkte Liponsäure (iv, 25 mg/kg KG) und auch Dihydroliponsäure (50 und 100 mg/kg KG) eine Reduzierung der Infarktgröße (Panigrahi M, et al., Brain Res 717: 184–188; 1996). Hagen T. M. et al., in FASEB J. 13, 411–418 (1999) beobachteten an Ratten eine Verbesserung der mitochondrialen Funktion nach oraler Gabe von (R)- $\alpha$ -Liponsäure. Eine zweimalige subkutane Injektion von Liponsäure (25 mg/kg Körpergewicht) führte zu einer signifikanten Verringerung eines durch Buthioninsulfoximin hervorgerufenen Grauen Stars in einem experimentellen-Rattenmodell (Maitra I, et al., Free Rad Biol Med 18: 4: 823–829; 1995). Nicht nur das R-Enantiomer bzw. das racemische Gemisch sollen dabei wirksam sein, sondern auch das S-Enantiomer (Maitra I, et al., Biochem Biophys Res Comms 221: 422–429; 1996). In einem Diabetesmodell wurde gleichfalls gezeigt, daß die durch Diabetes hervorgerufene Schädigung der Linsen sowie Veränderungen im Redoxstatus teilweise verhindert wurden (Obrosova I, et al., Diabetologia 41: 1442–1450; 1998). Über eine Verringerung oxidativen Stresses in Diabetes-Patienten bei einer mehr als 3-monatigen täglichen Gabe von 600 mg Liponsäure wurde von Borcea V, et al berichtet (Free Rad Bio Med 22: 11/12: 1495–1500; 1999). Ferner wurde gezeigt, daß eine Zufuhr von Liponsäure die Symptome von Vitamin-E Mangelerscheinungen (muskuläre Dystrophie, Gewichtsverlust) verhindert, wenn 6–8 Wochen alten Mäusen, zusätzlich zu einer Vitamin-E Mangeldiät, 1,65 g Liponsäure/kg Körpergewicht erhielten (Podda M, et al., Biochem Biophys Res Comms 204: 98–104; 1994).
- [0003] In Deutschland sind Liponsäure-haltige Präparate derzeit zur Behandlung von Mißempfindungen bei diabetischer Polyneuropathie gelistet. Formulierungen fester Salze von Liponsäure werden in der US-A-5,990,152 vorgeschlagen. Die US-A-5,994,393 betrifft eine weitere Modifikation von Liponsäure. Brauchbare Liponsäure-Analogä werden in der WO 99/45922 vorgeschlagen. Kombinationen von Liponsäure und Vitaminen zur Herstellung von Arzneimitteln werden in der EP 0 572 922 A1 beschrieben.
- [0004] Glutamin ist die quantitativ bedeutendste freie Aminosäure des menschlichen Körpers (vgl. Roth E, et al., Wien Klin Wochenschr 108: 669–676). Während Glutamin absolut essentiell für das Wachstum von Zellen in Zellkultur ist, besteht diese Essentialität im menschlichen Körper nicht, da Glutamin hier aus anderen, auch essentiellen Aminosäuren synthetisiert wird. Der Skelettmuskel ist das wichtigste Glutamin synthetisierende Organ. Glutamin wird nicht nur im Hungerzustand oder im Zustandsbild des klinischen Eiweißkatabolismus, sondern auch im postprandialen Zustand vom Skelettmuskel freigesetzt. Glutamin aufnehmende Organe sind vor allem der Darm, die Immunzellen, die Niere (zur Pufferung der sauren Valenzen) und, in Abhängigkeit vom physiologischen Zustandsbild, die Leber. Glutamin scheint vor allem für rasch proliferierende Zellen, wie Mucosazellen und Immunzellen, wichtig zu sein. In jüngster Zeit wird darauf hingewiesen, daß Glutamin nicht nur als Stickstoffdonator und Proteinbestandteil von Bedeutung ist, sondern auch eine zellregulierende Potenz ähnlich einem Hormon oder einem Zytokin haben kann. So stimuliert Glutamin die Expression von Oberflächenantigenen auf Monozyten und Lymphozyten, beeinflußt die Bildung von Zytokinen, die Synthese von Streßproteinen (Hitzeschock-Proteinen) und den Glutathionspiegel (Hong RW, et al., Ann Surg 213: 114–119; 1992; Yu J. C., et al., Clin Nutr 15: 261–265; 1996; Denno R, et al., J Surg Res 61: 35–38; 1996). Außerdem kann Glutamin den Zellzyklusarrest von G0 zu G1 beeinflussen und die Apoptosefähigkeit von Karzinomzellen verringern. Weitere Untersuchungen haben ergeben, daß eine orale Gabe von Glutamin bei Mäusen eine erhöhte Lymphozytentanzahl in den Peyer'schen Patches erbrachte (Manhart N, et al., Clin Nutr 19: 197–201; 2000).
- [0005] Es wurde nun gefunden, daß bestimmte kombinierte Anwendungen von Liponsäuren und Glutaminen eine überraschend effektive Behandlungsmöglichkeit einer Vielzahl von Störungen eröffnen, die mit Glutathion-Defizienz und damit einhergehenden metabolischen Ausfallerscheinungen in Zusammenhang stehen, und damit eine ideale Nahrungsergänzung darstellen, Lebensmitteln einen positiven Einfluss auf die Gesundheit verleihen und einen hohen therapeutischen Wert besitzen.
- [0006] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung wenigstens einer Liponsäure, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon und wenigstens eines Glutamins, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon, zur Nahrungsergänzung, in funktionalen Lebensmitteln (functional foods) und zu therapeutischen Zwecken.
- [0007] Die erfundungsgemäße Verwendung stellt eine Kombinationsanwendung dar, d. h. die Verwendung wenigstens einer Liponsäure, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon – im folgenden zwecks Vereinfachung auch als "Liponsäurekomponente" bezeichnet – und die Verwendung wenigstens eines Glutamins, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon – im folgenden zwecks Vereinfachung auch als Glutamin-Komponente bezeichnet – erfolgt in einem dem Zweck angemessenen Zusammenhang, insbesondere mit Blick auf optimale Wirksamkeit. So können die Li-

# DE 101 51 764 A 1

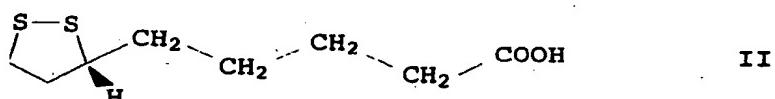
ponsäure-Komponente und die Glutamin-Komponente prinzipiell gemeinsam in einer Formulierung oder getrennt in wenigstens zwei verschiedenen Formulierungen verabreicht werden. Die Verabreichung getrennter Formulierungen beinhaltet sowohl die gleichzeitige, d. h. zu im Wesentlichen gleichen Zeitpunkten erfolgende oder unmittelbar aufeinanderfolgende, Verabreichung, als auch die zeitlich beabstandete, d. h. zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgende, Verabreichung. Eine besondere Ausführungsform der zeitlich beabstandeten Verabreichung wird durch die abwechselnde Verabreichung der Komponenten, beispielsweise mit einem Früh/Spät-Tagesrhythmus, realisiert. Bevorzugt ist die gleichzeitige Applikation.

[0008] Somit betrifft die vorliegende Erfindung sowohl die Verwendung wenigstens einer Liponsäure, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon als auch die Verwendung wenigstens eines Glutamins, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon, zur Glutamin- bzw. Liponsäure-unterstützten Anwendung. In diesem Sinne sind Gegenstand der Erfindung Mittel, die auf einer Kombination i) wenigstens einer Liponsäure, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon; und ii) wenigstens einem Glutamin, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon, sowie gegebenenfalls weiteren Wirkstoffen basieren, wobei die Wirkstoffkomponenten, insbesondere die Komponenten i) und ii), gemeinsam oder getrennt formuliert sein können.

[0009] Der Begriff "Liponsäure" bezeichnet erfindungsgemäß 5-(1,2-Dithiolan-3-yl)valeriansäure, auch Thioctansäure, Thioctansäure oder Thioctinsäure genannt, der Formel I



die unter diese Formel fallenden optischen Isomere sowohl als Gemische, z. B. Racemate, als auch in Reinform, z. B. R- oder S-Enantiomere, eingeschlossen. Das bevorzugte Isomer ist die (R)-5-(1,2-Dithiolan-3-yl)valeriansäure der Formel II



[0010] Bevorzugt sind Liponsäure-Gemische mit einem (R)-Enantiomeren-Überschuß (ee) von mindestens 40%. Vorzugsweise liegt der (R)-Enantiomeren-Überschuß bei mindestens 80%, insbesondere mindestens bei 98%.

[0011] Der Enantiomeren-Überschuß (enantiomeric excess, ee) ergibt sich dabei nach folgender Formel:  $ee[\%] = (R - S)/(R + S) \times 100$ . R und S sind die Deskriptoren des CIP-Systems für die beiden Enantiomeren und geben die absolute Konfiguration am asymmetrischen C(5)-Atom wieder. Die enantiomerenreine Verbindung (ee = 100%) wird auch als homochirale Verbindung bezeichnet.

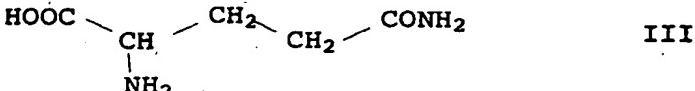
[0012] Zu Liponsäurederivaten gehören insbesondere Synthesevorstufen und Metabolite der Liponsäure, also vor allem Dihydroliponsäure. Als weitere Metabolite sind Lipoamid, Lipoyllisin, Di-6,8-bis-norliponsäure und Tetranorliponsäure zu nennen. Weitere geeignete Liponsäurederivate sind beispielsweise die in der WO 99/45922 als Liponsäure-Analoga der Formel (I) beschriebenen Ester, Thioester und Amide von Liponsäure mit Aminoalkoholen, Aminothiolen bzw. Diaminen, welche durch Bezugnahme Teil der vorliegenden Anmeldung sind. Den Ausführungen zur Liponsäure entsprechend gehören auch die jeweiligen optischen Isomere der Derivate dazu.

[0013] Die physiologisch akzeptablen Salze von Liponsäuren bzw. Liponsäurederivaten sind im vorliegenden Fall bevorzugt Basenadditionssalze.

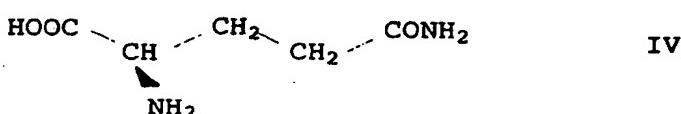
[0014] Zu den Basenadditionssalzen zählen Salze mit anorganischen Basen, beispielsweise Metallhydroxiden bzw. -carbonaten von Alkali-, Erdalkali- oder Übergangsmetallen, oder mit organischen Basen, beispielsweise Ammoniak oder basischen Aminosäuren, wie Arginin und Lysin, Aminen, z. B. Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Triethylamin, Ethylamin, Diethylamin, Ethylendiamin, Ethanolamin, Diethanol-amin, 1-Amino-2-propanol, 3-Amino-1-propanol oder Hexamethylentetraamin, gesättigten cyclischen Aminen mit 4 bis 6 Ringkohlenstoffatomen, wie Piperidin, Pipеразин, Pyrrolidin und Morpholin, sowie weiteren organischen Basen, beispielsweise N-Methylglucamin, Kreatin, Trometamol und Tromethamin, sowie quaternären Ammoniumverbindungen, wie Tetramethylammonium und dergleichen.

[0015] Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Basen, z. B. Na-, K-, Mg-, Ca-, Zn-, Cr- und Fe-Salze, und für den Bereich der enteralen Verarbeitung das Trometamol-Salz.

[0016] Der Begriff "Glutamin" bezeichnet erfindungsgemäß 2-Aminopentansäure-5-amid der Formel III



die unter diese Formel fallenden optischen Isomere sowohl als Gemische, z. B. Racemate, als auch in Reinform, z. B. R- oder S-Enantiomere, eingeschlossen. Das bevorzugte Isomer ist das (S)-2-Aminopentansäure-5-amid, auch als L-Glutamin bezeichnet, der Formel IV



[0017] Bevorzugt sind Glutamin-Gemische mit einem (S)-Enantiomeren-Überschuß (ee) von mindestens 60%. Vorzugsweise liegt der (S)-Enantiomeren-Überschuß bei mindestens 90,0%, insbesondere bei mindestens 99,9%.

# DE 101 51 764 A 1

- [0018] Zu Glutamin-Derivaten gehören insbesondere Syntheseverstufen und Metabolite des Glutamins, also vor allem Dipeptide, insbesondere L-Alanyl-L-Glutamin und L-Gycyl-L-glutamin. Den Ausführungen zum Glutamin entsprechend gehören auch die jeweiligen optischen Isomere der Derivate dazu.
- [0019] Zu den physiologisch akzeptablen Salzen von Glutaminen bzw. Glutamin-Derivaten gehören im vorliegenden Fall sowohl Basen- wie auch Säureadditionssalze.
- [0020] Zu den Basenadditionssalzen zählen Salze von Glutaminen bzw. Glutamin-Derivaten mit den oben in Zusammenhang mit Liponsäure und Liponsäure-Derivaten genannten Basen.
- [0021] Zu den Säureadditionssalzen zählen Salze von Glutaminen bzw. Glutamin-Derivaten mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure, oder organischen Säuren, insbesondere Carbonsäuren, z. B. Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Citronensäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Gluconsäure oder Sulfonsäuren, z. B. Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure und Toluolsulfonsäure, und dergleichen.
- [0022] Neben den Liponsäure- und Glutamin-Komponenten kann die erfindungsgemäße Verwendung weitere Wirkstoffe miteinbeziehen. Bei diesen Wirkstoffen kann es sich insbesondere um solche handeln, deren Wirkung der Liponsäure- bzw. Glutamin-vermittelten Wirkung ähnlich ist oder diese ergänzt. So kann es von Vorteil sein, zusätzlich zur erfindungsgemäßen Kombination, Antioxidantien, Polycosanole, S-Adenosylmethionin, Cholin, Flavonoide, Lignane, Isoflavone zu verabreichen. Auch Vitamine, Cofaktoren, SpurenELEMENTE, insbesondere Cr, Se, Mn, Zn, Mineralstoffe, Aminosäuren und andere essentielle Nährstoffe können zweckmäßig sein. Aus praktischen Gründen werden vielfach auch weitere Fettsäuren, gegebenenfalls in Form von Glyceriden, miteinbezogen. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, vor allem  $\omega$ -3- und  $\omega$ -6-PUFA, z. B. Arachidonsäure und insbesondere Docosahexaensäure und/oder Eicosapentaensäure; Phospholipide, vor allem Phosphatidylcholin, Phosphatidylserin und Phosphatidylethanolamin; Antioxidantien, vor allem Vitamin E, insbesondere als Tocopherol, Tocopherolacetat oder Tocopherylsäuresuccinat, und Vitamin C, insbesondere als Ascorbinsäure, Na-, Ca- oder K-Ascorbat, oder Ascorbyl-6-palmitat, Flavonoide, Isoflavone, Lignane, Tocotrienole, etc. werden bevorzugt zusammen mit den Liponsäure- und Glutamin-Komponenten verabreicht.
- [0023] Eine besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung basiert auf der Kombination von Liponsäure mit einem R-Enantiomeren-Überschuß, insbesondere als Trometamol-Salz, und Glutamin mit einem S-Enantiomeren-Überschuß, insbesondere in Form eines Dipeptids.
- [0024] Die Erfindung beinhaltet im Rahmen therapeutischer Anwendungen, einer Nahrungsergänzung, einer diätetischen Ernährungsstrategie oder im Bereich angereicherter Lebensmittel (functional foods) eine Behandlung von Individuen.
- [0025] Im Rahmen der Nahrungsergänzung wird die mit der normalen Ernährung gewährleistete Zufuhr an erfindungsgemäßer Wirkstoffkombination ergänzt. In diesem Sinne ist die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination auch als Nährstoffkombination zu betrachten. Zweck dieser Nahrungsergänzung kann es sein, entsprechende Ernährungsmängel auszugleichen oder eine über der mit üblicher Ernährung gewährleisteten Menge liegende Zufuhr dieser Wirkstoffe sicherzustellen. Insbesondere kann die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination auch im Rahmen einer Ernährungstherapie Anwendung finden, z. B. bei parenteraler oder enteraler Ernährung. So dient die erfindungsgemäße Verwendung zur Nahrungsergänzung auch ernährungsphysiologischen Zwecken, insbesondere der Behandlung entsprechender Mangelerscheinungen bzw. der Veränderung bestimmter Zustände eines Individuums, die mit einer nahrungsergänzenden Zufuhr der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination ausgeglichen bzw. bewirkt werden können. Zu den Ausfallerscheinungen und veränderbaren Zuständen gehören die nachfolgend aufgeführten, erfindungsgemäß behandelbaren Störungen bzw. erzielbaren Effekte. In diesem Sinne ist es ein Aspekt, einer Glutathion-Defizienz vorzubeugen oder einen bereits bestehenden Mangel auszugleichen.
- [0026] Die erfindungsgemäße Verwendung zu therapeutischen Zwecken betrifft insbesondere die Behandlung von Störungen, die mit einer Glutathion-Defizienz in Zusammenhang stehen. Demnach richtet sich ein Aspekt der erfindungsgemäßen Verwendung auf die Stabilisierung des Glutathion-Zellstoffwechsels. Unter Stabilisierung des Zellstoffwechsels versteht man erfindungsgemäß eine zeitliche Verzögerung oder eine zumindest partielle Reversion einer Stoffwechselstörungen verursachenden Veränderung eines oder mehrerer Stoffwechselparameter.
- [0027] Ein besonderer Aspekt betrifft den zellulären Glutathionstoffwechsel. Als Stoffwechselparameter sind unter diesem Aspekt insbesondere intrazelluläre Konzentrationen an reduziertem (GSH) und oxidiertem Glutathion (GSSG) bzw. das Verhältnis von GSH zu GSSG zu nennen.
- [0028] Gemäß einer besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung bezieht sich die Stabilisierung des zellulären Glutathionstoffwechsels auf eine Erhöhung intrazellulärer Konzentration von GSH und/oder GSSG, vorteilhafterweise vor allem von GSH, und insbesondere einer Erhöhung des GSH/GSSG-Konzentrationsverhältnisses. In diesem Zusammenhang beträgt das Verhältnis von reduziertem Glutathion (GSH) zu oxidiertem Glutathion (GSSG) vorteilhafterweise wenigstens etwa 500.
- [0029] Besondere Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verwendung betreffen vornehmlich den Glutathionsstoffwechsel in Hepatozyten oder Milz- und vorteilhafterweise Darmzellen, insbesondere Dünndarmzellen, hier vor allem Zellen der GALT (gut-associated lymphoid tissue), zu denen insbesondere Zellen der Peyer'schen Plaques gehören. Damit ist die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination brauchbar zur Behandlung einer Depletierung des intrazellulären Glutathions, insbesondere bei Ischämie-Reperfusion (Reperfusionssyndrom); Myokardinfarkt; respiratorische Insuffizienz; Krebs; Diabetes, z. B. bei Typ 2 Diabetes zur Erhöhung der Insulinsensitivität (De Mattia G, et al., Metabolism 47: 993–997; 1998); Lebererkrankungen (Depletierung des hepatischen Glutathions), z. B. einer Schädigung der Hepatozyten und der Endothelzellen durch eine Chemotherapie nach Knochenmarktransplantation (Brown SA, et al., Bone Marrow Transplantation 22: 281–284; 1998); Alzheimer; entzündlichen Darmerkrankungen (Sido B, et al., Gut 42: 485–492; 1998; Miralles-Barrachina O, et al., Clin Nutrition 18: 313–317; 1999); beim klinischen Eiweißkatabolismus, z. B. nach Operationen, Traumata, Verbrennungen, bei Sepsis und/oder bei Intensivpatienten; zur Potenzierung des vasodilatorischen Effekts von NO (Kugiyama K, et al., Circulation 97: 2299–2301; 1998); bei einer durch Urämie hervorgerufenen Anämie nach Hämodialyse (Usberti M, et al., Journal of Nephrology 10: 261–265; 1997); bei Cystischer Fibrose, insbe-

# DE 101 51 764 A 1

sondere zur verringerten Freisetzung toxischer oxidierender Verbindungen (Roum JH, et al. Journal of Applied Physiology 87: 438-443; 1999); bei HIV infizierten Patienten (Staal FJT, et al., Aids Research and Human Retroviruses 12: 1373-1381; 1996), insbesondere zur Verringerung des HIV Virus in diversen Geweben (Palamara AT, et al., Aids Research and Human Retroviruses 12: 1373-1381, 1996).

[0030] Ein weiterer besonderer Aspekt betrifft die Verwendung der erfundungsgemäßen Wirkstoffkombination zur Modulierung der Milz- und vorteilhafterweise der Darmimmunologie. Hiezu gehören vor allem eine Erhöhung der Lymphozyten-Anzahl im GALT (gut-associated lymphoid tissue), z. B. der Lamina propria, dem Darmepithel, den mesenterialen Lymphknoten und insbesondere den Peyer'schen Plaques. Zu den damit zusammenhängenden erfundungsgemäßen Effekten gehören eine Verstärkung der Lymphozytenproliferation; Differenzierung der B-Zellen in Antikörper-produzierenden Zellen; Immunglobulin-Produktion, T-Zell-Aktivierung; Monozyten- und Macrophagen-Funktion.

[0031] Bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung richten sich auf die Behandlung einer der folgenden Erkrankungen: Sepsis; ARDS; Morbus Crohn; Colitis; Kurzdarmsyndrom; Darmtransplantation; Diarrhoe; Enteritis; Infektionskrankheiten; Pankreatitis; Leberzirrhose; AIDS.

[0032] Die erfundungsgemäße Behandlung gewinnt bei Erwachsenen mit zunehmendem Lebensalter an Bedeutung. In der Gruppe der über 40-jährigen und vor allem der über 50-jährigen bringt die Behandlung besondere Vorteile mit sich. Dies gilt auch im burn out-Syndrom und bei erhöhter körperlicher Leistung, z. B. bei Sportlern.

[0033] Erfundungsgemäß zu behandelnde Störungen bzw. Erkrankungen sind in der Regel gekennzeichnet durch eine progressive Entwicklung, d. h. die vorstehend beschriebenen Zustände verändern sich im Laufe der Zeit, in der Regel nimmt der Schweregrad zu und gegebenenfalls können Zustände ineinander übergehen oder weitere Zustände zu bereits bestehenden Zuständen hinzutreten. So stellt die präventive Behandlung einen besonders wertvollen Aspekt der erfundungsgemäßen Behandlung dar.

[0034] Durch die erfundungsgemäße Behandlung lassen sich eine Vielzahl von Anzeichen, Symptomen und/oder Fehlfunktionen behandeln, die mit den vorstehend genannten Störungen und Zuständen zusammenhängen. Hierzu gehören beispielsweise Infektionen, grippale Infekte, Rekonvaleszenz, schlechter Allgemeinzustand, erhöhte körperliche Leistung, Streb.

[0035] Ein Aspekt einer Behandlung im erfundungsgemäßen Sinne betrifft die Behandlung akuter oder chronischer Störungen, Zustände, Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen; ein Zweck dieser Behandlung ist eine Behebung der Störungen, Regulation der Zustände, bzw. Linderung der Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen. Ein weiterer Aspekt betrifft eine vorbeugende Behandlung (Prophylaxe), insbesondere im Hinblick auf die zuvor genannten Störungen oxidativer Ursache; ein Zweck dieser Behandlung ist es, das Auftreten der Störungen, Zustände, Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen zu vermeiden, wozu auch eine zeitliche Verzögerung des Auftretens zählt. Die Behandlung kann symptomatisch, beispielsweise als Symptomsuppression ausgerichtet sein. Sie kann kurzzeitig erfolgen, mittelfristig ausgerichtet sein, oder es kann sich auch um eine Langzeitbehandlung, beispielsweise im Rahmen einer Erhaltungstherapie, handeln. Die Behandlung kann auch kurweise erfolgen, beispielsweise in Form mehr tägiger oder mehrwöchiger, kontinuierlicher Behandlungen, die sich mit Einnahmepausen abwechseln.

[0036] Die erfundungsgemäße Verwendung der beschriebenen Wirkstoffe beinhaltet im Rahmen der Behandlung ein Verfahren. Dabei wird dem zu behandelnden Individuum, vorzugsweise einem Säugling, insbesondere einem Menschen, und auch einem Nutz- oder Haustier, eine wirksame Menge Liponsäure-Komponente und eine wirksame Menge Glutamin-Komponente, in der Regel der pharmazeutischen, tierärztlichen oder lebensmitteltechnologischen Praxis entsprechend formuliert, verabreicht. Ob eine solche Behandlung angezeigt ist und in welcher Form sie zu erfolgen hat, hängt vom Einzelfall ab und kann sowohl einer fachmännischen medizinischen (in der Regel Fremddiagnose) als auch einer nichtfachmännischen Beurteilung (in der Regel Selbstdiagnose) unterliegen, die vorhandene Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen, Risiken, bestimmte Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen zu entwickeln, und weitere Faktoren miteinbeziehen kann.

[0037] Die Behandlung erfolgt in der Regel durch einmaliges, mehrmaliges oder kontinuierliches, tägliches Verabreichen, gegebenenfalls zusammen oder im Wechsel mit anderen Wirkstoffen oder wirkstoffhaltigen Präparaten. Erfundungsgemäß von Bedeutung ist, daß dem zu behandelnden Individuum mehr Glutamin als Liponsäure verabreicht wird. In der Regel wird ein molares Verhältnis Glutamin zu Liponsäure von wenigstens etwa 3, bevorzugt von wenigstens etwa 6, insbesondere von wenigstens etwa 10 und besonders vorteilhaft von wenigstens etwa 25 verwendet. Beispielsweise wird einem zu behandelnden Individuum bei etwa 70 kg Körpergewicht eine Tagesdosis von etwa 1 mg bis 5 g, vorzugsweise von etwa 10 mg bis 1 g Liponsäure; sowie von etwa 1 g bis 200 g, vorzugsweise von etwa 5 g bis 100 g Glutamin bei oraler Gabe, bzw. von etwa 5 mg bis 1 g Liponsäure, sowie von etwa 5 g bis 100 g Glutamin bei parenteraler Gabe verabreicht.

[0038] Wirkstoffmengen und -anteile beziehen sich auf den aktiven Wirkstoff, d. h. Liponsäure und Glutamin, so dass für Salze und Derivate eine entsprechende Umrechnung zu erfolgen hat.

[0039] Die Erfindung betrifft auch die Herstellung von Mitteln zur Behandlung eines Individuums, vorzugsweise eines Säuglings, insbesondere eines Menschen, und auch eines Nutz- oder Haustieres.

[0040] Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch Mittel, enthaltend

- i) wenigstens eine Liponsäure, physiologisch akzeptable Derivate oder Salze davon;
- ii) wenigstens ein Glutamin, physiologisch akzeptable Derivate oder Salze davon; und

sowie gegebenenfalls wenigstens einen weiteren Wirkstoff und eine Formulierungsgrundlage.

[0041] Erfundungsgemäß Mittel basieren daher auf einer Wirkstoffkombination und gegebenenfalls einer Formulierungsgrundlage.

[0042] Zu den Mitteln gehören insbesondere pharmazeutische Mittel, Nahrungsergänzungsmittel und Lebensmittel, insbesondere funktionale oder diätetische Lebensmittel. Die erfundungsgemäßen Lebensmittel besitzen neben einer vorwiegend nährwertbezogenen Funktion zusätzlich eine wirkstoffbezogene Funktion, welche insbesondere die erfundungs-

# DE 101 51 764 A 1

gemäße Wirkstoffkombination betrifft. Sie werden daher als funktionale oder diätetische Lebens- oder Nahrungsmittel bezeichnet. Nahrungsergänzungsmittel dienen zur Ergänzung der täglichen Ernährung mit der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination, wobei die nährwertbezogene Funktion des Nahrungsergänzungsmittels für sich genommen in den Hintergrund tritt.

- 5 [0043] Die Wirkstoffkombination im Sinne der Erfindung umfaßt als Wirkstoffkomponente i) wenigstens eine Liponsäure, ein physiologisch akzeptables Derivat oder Salz davon. Gemische dieser Formen sind möglich, jedoch nur in bestimmten Fällen in Betracht zu ziehen. Gemäß einer besonderen Ausführungsform besteht die Wirkstoffkomponente i) aus Liponsäure, vorzugsweise zu mindestens 90 Gew.-% und insbesondere zu mindestens 99 Gew.-% aus dem (R)-Enantiomer, wobei die gewichtsprozentualen Angaben auf das Gesamtgewicht der Wirkstoffkomponente i) bezogen sind.
- 10 [0044] Weiterhin umfaßt die Wirkstoffkombination im Sinne der Erfindung als Wirkstoffkomponente ii) wenigstens ein Glutamin, ein physiologisch akzeptables Derivat oder Salz davon. Bevorzugt sind die oben als besondere Glutamine aufgeführten Wirkstoffe, vor allem die Dipeptide.
- [0045] Weiterhin kann die Wirkstoffkombination im Sinne der Erfindung als Wirkstoffkomponente iii) weitere Wirkstoffe umfassen, beispielsweise die oben in diesem Zusammenhang genannten Wirkstoffe.
- 15 [0046] Der Anteil der Wirkstoffkombination an der Formulierung ist größer als ein gegebenenfalls in natürlichen Quellen, insbesondere Lebensmitteln, vorhandener Anteil. In diesem Sinne sind die erfindungsgemäßen Mittel im Hinblick auf die Wirkstoffkombination, insbesondere im Vergleich zu Lebensmitteln angereichert. Der Anteil der Wirkstoffkombination aus i) und ii) an der Formulierung ist vorzugsweise größer als etwa 0,5 Gew.-%, vorteilhafterweise größer als etwa 1 Gew.-% und insbesondere größer als etwa 2 Gew.-%. Insbesondere beträgt der Anteil an i) mehr als 0,01 Gew.-%, vorzugsweise mehr als 0,05 Gew.-% und insbesondere mehr als 1 Gew.-%; der Anteil an ii) mehr als 1 Gew.-%, vorzugsweise mehr als 5 Gew.-% und insbesondere mehr als 10 Gew.-%. Im Falle eines pharmazeutischen Mittels liegt der Anteil aus i) und ii) in der Regel bei etwa 1 bis 60 Gew.-%, vorzugsweise bei etwa 5 bis 35 Gew.-% und insbesondere bei etwa 10 bis 30 Gew.-%, im Falle eines Nahrungsergänzungsmittels und vor allem bei Lebensmitteln gegebenenfalls entsprechend niedriger, wenn die Formulierung in größeren Mengen verabreicht wird.
- 20 [0047] Angaben in Gew.-% beziehen sich, sofern nicht anderes angegeben ist, auf das Gesamtgewicht der Formulierung.
- [0048] Die Formulierungsgrundlage erfindungsgemäßer Formulierungen enthält physiologisch akzeptable Hilfsstoffe. Physiologisch akzeptabel sind die im Bereich der Pharmazie, der Lebensmitteltechnologie und angrenzenden Gebieten bekanntermaßen verwendbaren Hilfsstoffe, insbesondere die in einschlägigen Arzneibüchern (z. B. DAB, Ph. Eur., BP, NF) gelisteten, und auch andere Hilfsstoffe, deren Eigenschaften einer physiologischen Anwendung nicht entgegenstehen. Hilfsstoffe im erfindungsgemäßen Sinne können auch einen Nährwert besitzen und deshalb allgemein als Nahrungs komponente verwendet werden. Auch Nährstoffe, insbesondere essentielle Nährstoffe, können dazu gehören.
- 30 [0049] Geeignete Hilfsstoffe können sein: Netzmittel; emulgierende und suspendierende Mittel; konservierende Mittel; Antioxidantien; Antireizstoffe; Chelatbildner; Dragierhilfsmittel; Emulsionsstabilisatoren; Filmbildner; Gelbildner; Geruchsmaskierungsmittel; Geschmackskorrigentien; Harze; Hydrokolloide; Lösemittel; Lösungsvermittler; Neutralisierungsmittel; Permeationsbeschleuniger;
- 35 [0050] Pigmente; quaternäre Ammoniumverbindungen; Rückfettungs- und Überfettungsmittel; Salben-, Creme- oder Öl-Grundstoffe; Silikon-Derivate; Spreithilfsmittel; Stabilisatoren; Sterilanzen; Suppositoriengrundlagen; Tablettens Hilfsstoffe, wie Bindemittel, Füllstoffe, Gleitmittel, Sprengmittel oder Überzüge; Treibmittel; Trocknungsmittel; Trübungsmittel; Verdickungsmittel; Wachse; Weichmacher; Weißöle. Eine diesbezügliche Ausgestaltung beruht auf fachmännischem Wissen, wie beispielsweise in Fiedler, H. P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4. Auflage, Aulendorf: ECV-Edition-Kantor-Verlag, 1996, dargestellt ist.
- 40 [0051] Nahrungskomponenten enthalten in der Regel eine oder mehrere Aminosäuren, Kohlenhydrate oder Fette und sind für die menschliche und/oder tierische Ernährung geeignet. Sie umfassen Einzelkomponenten, häufig pflanzliche aber auch tierische Produkte, insbesondere Zucker gegebenenfalls in Form von Sirups, Fruchtzubereitungen, wie Fruchtsäfte, Nektar, Fruchtpulpen, Pürees oder getrocknete Früchte, beispielsweise Apfelsaft, Grapefruitsaft, Orangensaft, Apfelmus, Tomatensaft, Tomatenpüree; Getreideprodukte, wie Weizenmehl, Roggenmehl, Hafermehl, Maismehl, Gerstenmehl, Dinkelmehl, Maissirup, sowie Stärken der genannten Getreide; Milchprodukte, wie Milcheiweiß, Molke, Joghurt, Lecithin und Milchzucker.
- 45 [0052] Zu den essentiellen Nährstoffen zählen insbesondere Vitamine, Provitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente, Aminosäuren und Fettsäuren. Als essentielle Aminosäuren seien genannt Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan und Valin. Dazu gehören auch semi-essentielle Aminosäuren, die beispielsweise in Wachstumsphasen oder Mangelzuständen zugeführt werden müssen, wie Arginin, Histidin, Cystein und Tyrosin. Als Spurenelemente seien genannt: essentielle Spurenelemente und Mineralstoffe, deren Notwendigkeit für den Menschen erwiesen ist und deren Mangel zur Manifestation klinischer Symptome führt: Eisen, Kupfer, Zink, Chrom, Selen, Calcium, Magnesium, Natrium, Kalium, Mangan, Cobalt, Molybdän, Iod, Silicium, Fluor, Chlor, Phosphor. Ebenso Elemente, deren Funktion für den Menschen noch nicht genügend gesichert ist: Zinn, Nickel, Vanadium, Arsen, Lithium, Blei, Bor. Als für den Menschen essentielle Fettsäuren seien genannt: Linolsäure und Linolensäure, ARA (Arachidonsäure) und DHA (Docosahexaensäure) für Säuglinge und möglicherweise EPA (Eicosapentaensäure) und DHA auch für Erwachsene. Eine umfassende Aufzählung von Vitaminen findet sich in "Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr", 1. Auflage, Umschau Braus Verlag, Frankfurt am Main, 2000, herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung.
- 50 [0053] Die Summe aus Wirkstoffkomponente und Formulierungsgrundlage beträgt in der Regel 100 Gew.-%.
- [0054] Beispiele geeigneter Formulierungen zur Nahrungsergänzung sind Kapseln, Tabletten, Pillen, Pulverbeutel, Flüssigampullen und Fläschchen mit Tropfeinsätzen, im übrigen die nachfolgend genannten Arzneiformen.
- 55 [0055] Beispiele geeigneter pharmazeutischer Formulierungen sind feste Arzneiformen, wie Pulver, Puder, Granulate, Tabletten, insbesondere Filmtabletten, Pastillen, Sachets, Cachets, Dragees, Kapseln wie Hart- und Weichgelatinekapseln, Suppositorien oder vaginale Arzneiformen, halbfeste Arzneiformen, wie Salben, Cremes, Hydrogele, Pasten oder Pflaster, sowie flüssige Arzneiformen, die im vorliegenden Fall insbesondere zur parenteralen oder enteralen Ernährung

# DE 101 51 764 A 1

verwendet werden, wie Lösungen, Emulsionen, insbesondere Öl-in-Wasser-Emulsionen, Suspensionen, Injektions- und Infusionszubereitungen. Auch implantierte Abgabevorrichtungen können zur Verabreichung erfundungsgemäßer Wirkstoffe verwendet werden. Ferner können auch Liposomen oder Mikrosphären zur Anwendung kommen.

[0056] Lebensmitteltechnische Formulierungen haben in der Regel die übliche Form und werden bevorzugt in Form von Kleinkindernahrung, Frühstückszubereitungen, vor allem in Form von Müslis oder Riegeln, Sportlerdrinks, Komplettmahlzeiten, insbesondere im Rahmen von total bilanzierten Diäten, diätetische Zubereitungen, wie Diätdrinks, Diätmahlzeiten und Diätriegel, angeboten.

[0057] Die Formulierungen werden in der Regel auf enteralem oder parenteralem und vorzugsweise auf oralem Weg verabreicht. Eine besondere Form der enteralen Verabreichung betrifft die Applikation über eine Sonde (Sondenkost). Die parenterale Verabreichung betrifft insbesondere die zentral- oder peripherovenöse Applikation.

[0058] Bei der Herstellung der Zusammensetzungen werden die Wirkstoffe gewöhnlich mit einem geeigneten Hilfsstoff, in manchen Fällen auch als Exzipient zu bezeichnen, vermischt oder verdünnt. Hilfsstoffe (Exzipienten) können feste, halbfeste oder flüssige Materialien sein, die als Vehikel, Träger oder Medium für den Wirkstoff dienen. Die Zumschung weiterer Hilfsstoffe erfolgt erforderlichenfalls in an sich bekannter Weise. Es können Formgebungsschritte, gegebenenfalls in Verbindung mit Mischvorgängen, durchgeführt werden, z. B. eine Granulierung, Komprimierung und ähnliches.

[0059] Insbesondere können die Wirkstoffkomponenten gemeinsam formuliert werden. Sie können aber auch zunächst getrennt verarbeitet und anschließend in einer kompartimentierten, z. B. mehrschichtigen Arzneiform zusammengeführt werden. Dadurch kann möglichen Wirkstoffinkompatibilitäten und unterschiedlichen Wirkstoffeigenschaften, wie Bioverfügbarkeit, Stabilität, Löslichkeit und ähnlichem, Rechnung getragen werden. Magenresistente Formulierungen bieten sich für die enterale und vor allem orale Verabreichung an.

[0060] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Mittel in Form einer Handelspackung mit wenigstens einem Mittel auf Basis

- i) wenigstens einer Liponsäure, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon, und/oder
- ii) wenigstens eines Glutamins, physiologisch akzeptabler Derivate oder Salze davon,

sowie gegebenenfalls mit Instruktionen für die kombinierte Verwendung von Liponsäuren, physiologisch akzeptablen Derivaten oder Salzen davon, und Glutaminen, physiologisch akzeptablen Derivaten oder Salzen davon.

[0061] Eine Ausführungsform dieses erfundungsgemäßen Gegenstandes betrifft Handelspackungen mit wenigstens einem, insbesondere pharmazeutischen, Mittel der oben beschriebenen Art mit einer erfundungsgemäßen Wirkstoffkombination. Unter diese Ausführungsform fallen auch Handelspackungen mit mehreren Kombinationspräparaten in unterschiedlichen Dosierungen oder Formulierungen. Handelspackungen dieser Ausführungsform beinhalten demnach die Wirkstoffkomponenten i) und ii) in gemeinsamer Formulierung.

[0062] Eine weitere Ausführungsform betrifft Handelspackungen mit zwei oder mehreren, räumlich voneinander getrennten, insbesondere pharmazeutischen, Mitteln, von denen wenigstens zwei Mittel verschiedene Wirkstoffe umfassen. Bei diesen Mitteln kann es sich insbesondere um Monopräparate handeln, also vor allem solche mit Wirkstoffkomponente i) oder ii). In diesen Fällen beinhaltet die Handelspackung Instruktionen im Sinne der Erfindung für die kombinierte Verwendung der i) bzw. ii) umfassenden Mittel. Handelspackungen dieser Ausführungsform beinhalten demnach die Wirkstoffkomponenten i) und/oder ii) in getrennter Formulierung, d. h. in Form von in der Regel zwei, räumlich voneinander getrennten Mitteln.

[0063] Eine weitere Ausführungsform betrifft Handelspackungen mit wenigstens einem, insbesondere pharmazeutischen, Mittel auf Basis

- i) wenigstens einer Liponsäure, physiologisch akzeptablen Derivate oder Salze davon, oder
- ii) wenigstens eines Glutamins, physiologisch akzeptablen Derivate oder Salze davon.

[0064] Hierbei handelt es sich um Monopräparate. In diesen Fällen beinhaltet die Handelspackung Instruktionen im Sinne der Erfindung für die zweckgerichtete Verwendung des Mittels in Kombination mit den übrigen die erfundungsgemäße Wirkstoffkombination bildenden Wirkstoffen, die nicht Teil der Handelspackung sind, in Form wenigstens eines weiteren Mittels. Handelspackungen dieser Ausführungsform beinhalten demnach einen Teil der erfundungsgemäßen Wirkstoffkombination. Der nicht enthaltene Teil wird als Teil beiliegender Instruktionen bestimmungsgemäß einbezogen.

[0065] Es versteht sich, dass erfundungsgemäße Handelspackungen auch weitere Präparate, insbesondere wirkstoffhaltige Formulierungen, sowie umfassende auch über den vorstehend genannten Inhalt hinausgehende Instruktionen enthalten können.

[0066] Die vorliegende Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele näher erläutert, ohne darauf beschränkt zu sein.

[0067] In den Zeichnungen zeigt

für eine Reihe von Testansätzen, denen L-Glutamin (GLN), R-Liponsäure (LA) oder Kombinationen davon zugesetzt worden waren:

[0068] Fig. 1 die in Form eines Balkendiagramms aufgetragene, absolute (1a) bzw. auf die Ausgangskonzentration vor Zugabe von Glutamin (Gln) und/oder Liponsäure (LA) bezogene (1b) Konzentration an reduziertem Glutathion (GSH) humarer Jurkat-T-Zellen;

[0069] Fig. 2 die in Form eines Balkendiagramms aufgetragene, absolute (1a) bzw. auf die Ausgangskonzentration vor Zugabe von Glutamin (Gln) und/oder Liponsäure bezogene (1b) Konzentration an reduziertem Glutathion (GSH) humarer U937-Zellen.

# DE 101 51 764 A 1

## Beispiel 1

### Pharmazeutische Mittel

5 a) Weichgelatine-Kapsel mit Liponsäure und Glutamin (Liponsäure 50 mg + Glutamin 1 g)

Liponsäure	50 mg
Glutamin	1 g
D/L-alpha-Tocopherol	60 mg

10

## Beispiel 2

### Funktionelles Nahrungsmittel

15 a) Riegel mit Liponsäure und Glutamin (400 mg Liponsäure + Glutamin 4 g/Riegel (60 g))

Liponsäure	400 mg
Glutamin	4 g
D/L-alpha-Tocopherol	150 mg
Sirup aus Fructose	4,2 g
Glucose	12 g
Gebräuntem Zucker	3 g
Glycerin	3 g
Lecithin	125 mg
Gehärtetes Pflanzenöl	1,2 g
Geröstete Haferflocken	17,975 g
Puffreis	7 g
Geröstete und gehackte Mandeln	5,6 g
Kokosflocken	4 g

30

## Beispiel 3

### Parenterale Ernährung

35 3.1. TPN plus Glutamin und Liponsäure

[0070] Zusammensetzung wie Glamin (Fa. Fresenius-Kabi) plus 400 mg Liponsäure

40

### 3.2. Supplement parenteral

Glutamin und Liponsäure

[0071] Zusammensetzung wie Dipeptamin (Fa Fresenius-Kabi) plus 400 mg Liponsäure

45

## Beispiel 4

### Enterale Ernährung

4.1. Totale Enterale Ernährung plus Glutamin und Liponsäure Gehalt pro 100 ml

Stickstoffquelle (Protein + Oligoproteine + Glutamindipeptide)	6 g
Fettquelle (pflanzl. Öle, mittelk. Triglyzeride, Fischöl: ω-3 : ω-6 1 : 3,5)	2,5 g
Kohlenhydrate (Maltodextrine, Polysaccharide, Saccharose)	12 g
Ballaststoffe (löslich + unlöslich)	1,5 g
55 Liponsäure	400 mg
Vitamin C	1000 mg
Vitamin E	200 mg
Selen	20 µg
Mineralien (Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium, Phosphat, Magnesium)	gemäß RDA
60 Spurenelemente (Eisen Kupfer, Mangan, Jodid, Fluorid, Molybdän)	gemäß RDA
weitere Vitamine	gemäß RDA

### 4.2. Supplement Enteral

65

Glutamin und Liponsäure

Glutamin (Alanylglutamin, glyzinglutamin)	25 g
Vitamin E	200 mg

# DE 101 51 764 A 1

Liponsäure	400 mg
Vitamin C	1000 mg
Vitamin E	200 mg
Selen	200 ug

5

## Beispiel 5

### Biologische Wirkung

#### Erhöhung intrazellulärer Glutathion-Spiegel

10

[0072] Für die Versuche wurden humane Jurkat T-Zellen und U937-Zellen, eine humane myelomonozytäre Zelllinie, verwendet. Jurkat- und U937-Zellen wurden in RPMI 1640 Medium (Bio Whittaker, Belgien) – angereichert mit 10% hitzeinaktiviertem fötalem Kälberserum (FCS; Linaris, Deutschland), 1% Penicillin/Streptomycin (Life Technologies, Schottland) und 2 mM L-Glutamin (Sigma, MO) – unter Standardbedingungen (95% Luftfeuchtigkeit, 5% CO<sub>2</sub> und 37°C) kultiviert.

15

[0073] Nach dem Ernten wurden die Zellen 2 × mit PBS gewaschen, in Standardmedium (RPMI 1640 mit 10% FCS, 1% Streptomycin/Penicillin, ohne L-Glutamin) in einer Konzentration von 2 × 10<sup>5</sup> Zellen/ml resuspendiert und in 25 cm<sup>3</sup> Kulturflaschen überführt. Die Behandlung der Zellen erfolgte unter bzw. ohne Zugabe von 2 mM Glutamin und jeweils mit oder ohne 100 µM α-Liponsäure über einen Zeitraum von 4, 8, 24 bzw. 48 h.

20

[0074] Nach Ablauf der jeweiligen Behandlungszeit wurden die Zellen geerntet und 2 × mit PBS gewaschen. 2 × 10<sup>6</sup> Zellen wurden in Sulfosalicylsäure (6,5% in aqua dest; Merck, Deutschland) resuspendiert und für 15 min auf Eis inkubiert. Der Überstand nach Pelletierung der Zellen (5.000 g, 10 min) wurde abgehoben und bis zur Glutathionbestimmung mittels HPLC bei -20°C gelagert.

25

[0075] Wie aus den Fig. 1 und 2 ersichtlich, bewirkt der Zusatz von 0,05 mM Glutamin zum Kulturmedium keine signifikante Konzentrationsveränderung an reduziertem Glutathion (GSH). Dies gilt auch bei einem gleichzeitigem Zusatz von 100 µM Liponsäure. Werden allerdings 2 mM Glutamin dem Kulturmedium zugestzt, so erhöhen sich nicht nur die Konzentrationen an reduziertem Glutathion signifikant, sondern auch der gleichzeitige Zusatz von Liponsäure in der zuvor noch inaktiven Konzentration von 100 µM bewirkt einen drastischen Anstieg der GSH-Konzentrationen.

30

[0076] Diese Ergebnisse belegen, daß durch die kombinierte Gabe von Glutamin und Liponsäure synergistische Wirkungen auf den Glutathionstoffwechsel der hier verwendeten Zelltypen erzielt werden können.

### Patentansprüche

1. Verwendung einer Wirkstoffkombination aus
  - i) wenigstens einer Liponsäure, eines physiologisch akzeptablen Derivates und/oder Salzes davon; und
  - ii) wenigstens eines Glutamins, eines physiologisch akzeptablen Derivates und/oder Salzes davon, zur Nahrungsergänzung.
2. Verwendung einer Wirkstoffkombination nach Anspruch 1, zur Stabilisierung des zellulären Glutathion-Stoffwechsels von Milz-, Leber- und/oder Darmzellen.
3. Verwendung nach Anspruch 2, zur Erhöhung intrazellulärer GSH-Konzentrationen.
4. Verwendung einer Wirkstoffkombination nach Anspruch 1, zur enteralen oder parenteralen Behandlung von Störungen, die mit einer Glutathion-Defizienz einhergehen.
5. Verwendung nach Anspruch 4, wobei die Glutathion-Defizienz Darmzellen betrifft.
6. Verwendung einer Wirkstoffkombination nach Anspruch 1, zur Behandlung von Sepsis; ARDS; Morbus Crohn; Colitis; Kurzdarmsyndrom; Darmtransplantation; Diarrhoe; Enteritis; Infektionskrankheiten; Pankreatitis; Leberzirrhose; AIDS.
7. Verwendung einer Wirkstoffkombination nach Anspruch 1, zur Stärkung des Immunsystems.
8. Verwendung nach Anspruch 7, zur Stärkung des Darmmimmunsystems.
9. Mittel, enthaltend
  - i) wenigstens eine Liponsäure, ein physiologisch akzeptables Derivat und/oder Salz davon; und
  - ii) wenigstens ein Glutamin, ein physiologisch akzeptables Derivat und/oder Salz davon;
 sowie gegebenenfalls wenigstens einen weiteren Wirkstoff und eine Formulierungsgrundlage, wobei der Wirkstoffanteil größer als 0,01 Gew.-% Liponsäure und 1 Gew.-% Glutamin ist.
10. Mittel in Form einer Handelspackung mit wenigstens einem Mittel auf Basis
  - i) wenigstens einer Liponsäure, eines physiologisch akzeptablen Derivates und/oder Salzes davon; und/oder
  - ii) wenigstens eines Glutamins, eines physiologisch akzeptablen Derivates und/oder Salzes davon;
 sowie gegebenenfalls mit Instruktionen für die kombinierte Verwendung von Liponsäuren, physiologisch akzeptablen Derivaten und/oder Salzen davon, und Glutaminen, physiologisch akzeptablen Derivaten und/oder Salzen davon, wobei der Wirkstoffanteil größer als 0,01 Gew.-% Liponsäure und/oder 1 Gew.-% Glutamin ist.

55

60

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

65

**- Leerseite -**

Fig. 1a

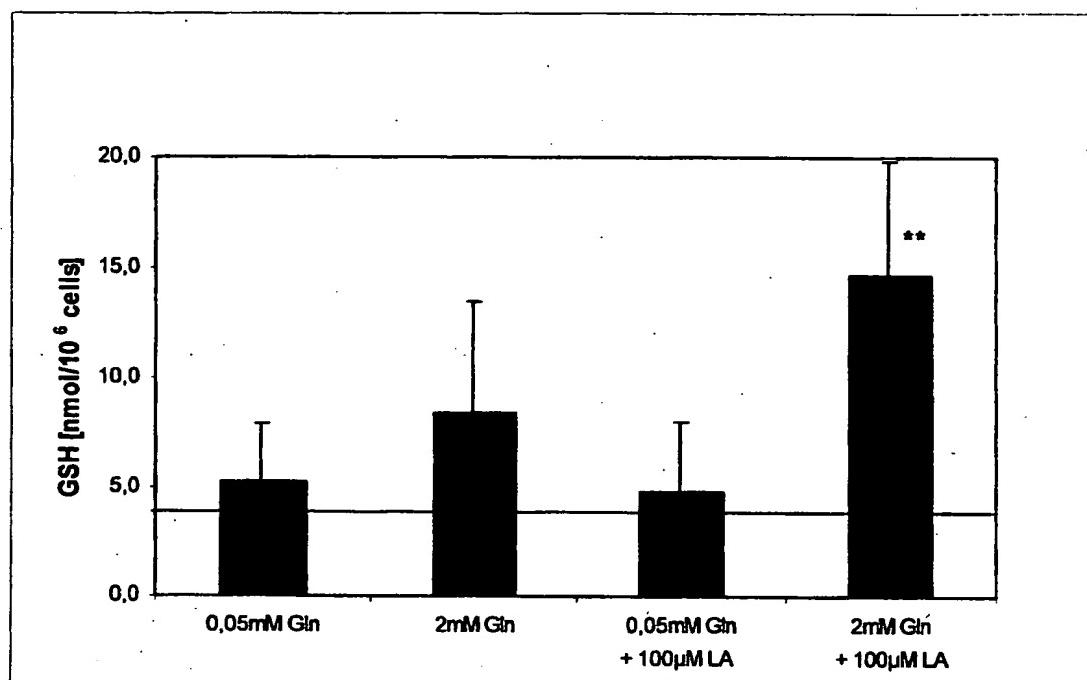


Fig. 1b

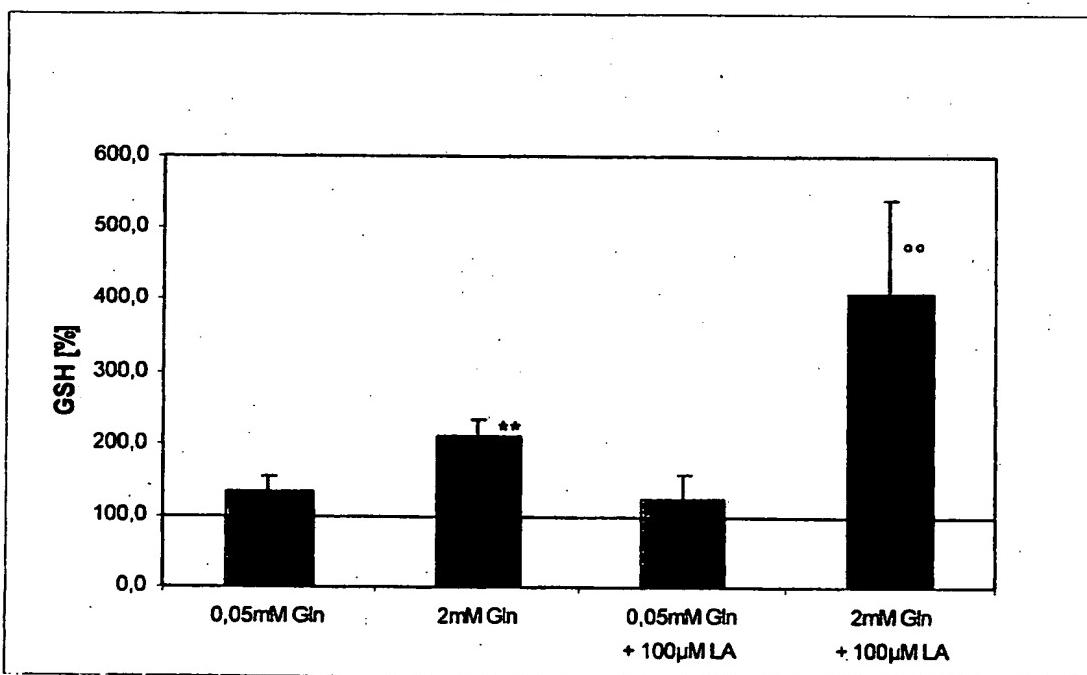


Fig. 2a

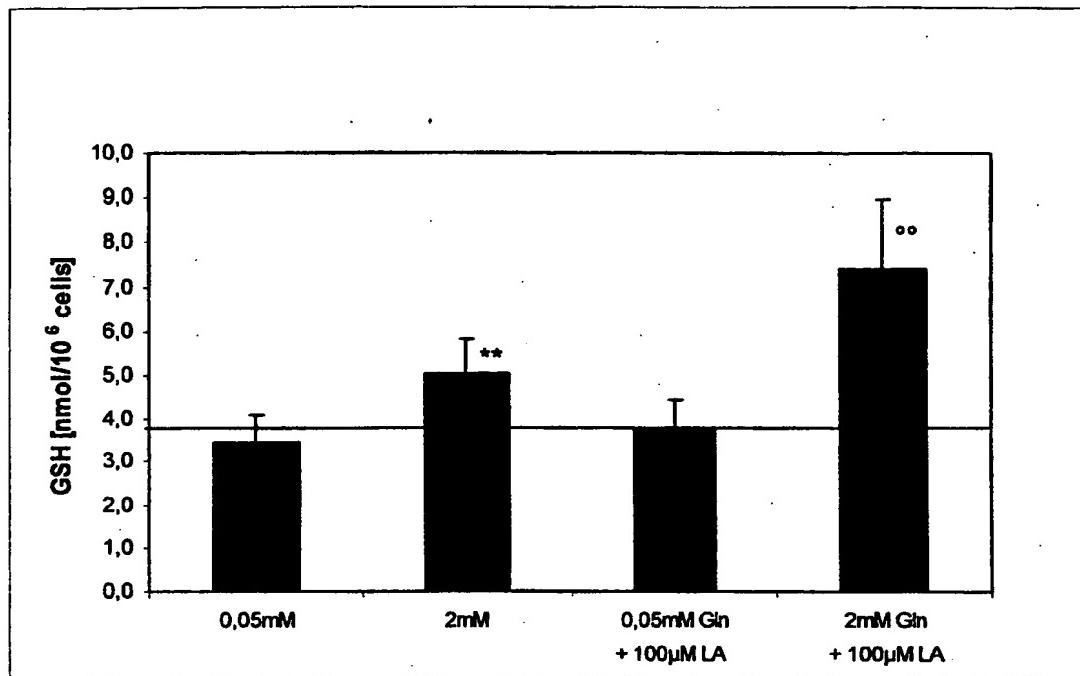


Fig. 2b

